ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/344248542

Current Remineralizing Agents in Caries Management

Article *in* Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences · October 2020

DOI: 10.5336/dentalsci.2019-71685

CITATION
1

READS
1,137

2 authors:



Berkant Sezer
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
28 PUBLICATIONS **77** CITATIONS
SEE PROFILE



Betul Kargul
Marmara University
90 PUBLICATIONS **1,691** CITATIONS
SEE PROFILE

All content following this page was uploaded by Berkant Sezer on 28 November 2020.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi
Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences
Turkiye Klinikleri J Dental Sci. 2020;26(3):472-86

DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/dentalsci.2019-71685

Çürük Yönetiminde Güncel Remineralizasyon Ajanları

Current Remineralizing Agents in Caries Management

Berkant SEZER[a], Betül KARGÜL[a]

[a]Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Diş çürüğü; bilimsel gelişmeler, ağız hijyen alışkanlıklarındaki iyileşme ve yeni koruyucu ajanların artışına rağmen birçok ülkede önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Son 30 yılda, diş çürüğü ve çürüğün ilerleyişi hakkındaki bilgiler kayda değer biçimde artmıştır. Diş sert dokularında meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon, ağız içinde belirli bir denge hâlindedir ve bu dengenin demineralizasyon yönünde bozulması, çürük oluşumunu başlatmaktadır. Demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinden oluşan döngü, çürüğün prognozunu belirlemektedir. Demineralizasyon, minenin kristal yapıdaki yüzeyinden başlarken, remineralizasyon ise bu kavitasyon gözlenmeyen lezyonların doğal olarak onarılması olarak tanımlanabilir. Son 20 yılda yapılan çürük araştırmaları, çürük lezyonların remineralizasyonu üzerine odaklanmıştır. Minimal girişimsel diş hekimliği, tam olarak bu noktada, özellikle çürük lezyonu oluşmadan, diş sert dokularını korumaya ve mevcut demineralize/hipomineralize alanları remineralize etmeye yönelir. Remineralizasyon, temelde tükürük içerisindeki iyonlar aracılığıyla gerçekleşirken, çeşitli yöntem ve uygulamalarla remineralizasyon artırılabilmektedir. Klinik olarak, farklı iyon teknolojileri, çeşitli biyoaktif ajanlar, şeker alkolleri, kalsiyum ve fosfat kaynaklı ajanlar ve bitkisel ürünler, remineralizasyonu sağlamada kullanılabilmektedir. Bu derlemede, minimal girişimsel diş hekimliği kapsamında kullanılan güncel demineralizasyon engelleyici ve remineralizasyon sağlayıcı ajanlarla bu ürünlerle ilgili yapılan araştırmaların sunulması amaçlanmıştır. Başlangıç çürük lezyonlarıyla demineralize/hipomineralize alanların remineralizasyonu için yeni ürün ve yöntemlerin gelişimi, diş hekimliğine yeni tedavi seçenekleri ve faydalar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Remineralizasyon; demineralizasyon; koruyucu diş hekimliği

ABSTRACT Despite advances in scientific knowledge, improved hygiene regimens and the increasing of new commercial preventative agents, dental caries continues to be a major public health problem in most countries. Over the last 30 years, there has been considerable increase in knowledge and understanding of the progress of caries through tooth structure. Demineralization and remineralization in the oral cavity is in equilibrium and deterioration of balance in favor of demineralization commences the development of caries. The caries process is resulting from many cycles of demineralization and remineralization. Demineralization begins at the crystal surface of the enamel and remineralization is the natural repair process for non-cavitated lesions. In the past two decades, caries research has been focused on the methodology for remineralization of carious lesions. At this point, minimal intervention dentistry tends to preserve dental hard tissues especially without the formation of caries lesions and remineralize existing demineralized/hypomineralized areas. Remineralization is naturally achieved by salivary ions, and it can be enhanced by various methods and applications. There are several caries preventive agents and remineralization agents used in dental clinic, such as ionic technologies, various bioactive agents, sugar alcohols, calcium-phosphate based materials and herbal agents. In this review, it is aimed to present the current demineralization preventive agents and remineralization agents used in minimal intervention dentistry and the researches about these products. The continued development of new agents and methods for remineralization of white spots lesions and demineralized/hypomineralized lesions offers new therapeutic options and benefits to the dental profession.

Keywords: Remineralization; demineralization; preventive dentistry

Diş sert dokularının, lokalize olarak çözünmesi sonucunda oluşan diş çürüğü, toplumda yaygın olarak görülen kronik hastalıklardan biridir.[1] Diş sert dokuları üzerindeki pH kritik seviyenin altına düştüğü zaman demineralizasyon başlar. Bu süreçte, plak bakterileri tarafından üretilen asitler, tükürükle birlikte tamponlanarak nötralize olur ve pH artar. Kritik pH'yi geçen plak pH düzeyiyle birlikte, mineden çözünen minerallerin de etkisiyle, plak ve tükürük, hidroksiapatite oranla daha doygun bir hâle gelir ve mineraller çökelmeye başlar, böylelikle remineralizasyon gerçekleşir.[2] Demineralizasyon sürecinde

Correspondence: Berkant SEZER
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti ABD, Çanakkale, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: berkant.sezer@comu.edu.tr

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

Received: 03 Oct 2019 ***Received in revised form:*** 05 Nov 2019 ***Accepted:*** 07 Nov 2019 ***Available online:*** 21 Nov 2019

2146-8966 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

meydana gelen mineral çözünmesi neticesinde oluşan boşluklara, remineralizasyon sürecinde mineral birikimi olur ve böylelikle kaybedilen mineraller telafi edilir. Sonuçta, tamir olan kristaller, orijinal hâllerinden daha büyük ve küçük olabildiğinden, minenin geçirgenliği azalarak, asit saldırılarına karşı daha dirençli hâle gelmiş olur.[3-5] Günümüze kadar, diş sert dokularında meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine etki eden etmenlerin ve bu süreçlerin dinamiklerinin anlaşılması sayesinde, özellikle koruyucu diş hekimliği kapsamında birçok uygulama ve materyal ortaya çıkmıştır. Bu koruyucu uygulamaların amacı, temelde demineralizasyonun engellenmesi ve mevcut demineralize/hipomineralize alanlarda remineralizasyonun sağlanmasıdır.

Günümüze kadar demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanması amacıyla, florid uygulamaları altın standart olarak kabul edilse de özellikle son yıllarda, kalsiyum ve fosfat içeren ajanların etkilerinin daha da anlaşılmasıyla, farklı içeriklere sahip ajanların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu derlemenin amacı, koruyucu diş hekimliği kapsamında, demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanması amacıyla güncel olarak kullanılan ajanların tanımlanması ve bu ajanlarla ilgili yapılmış güncel araştırmaların sunulmasıdır.

DEMİNERALİZASYONU ENGELLEYİCİ VE REMİNERALİZASYON SAĞLAYICI AJANLAR

Üretim yöntemi veya içeriğindeki aktif bileşenin türüne göre, demineralizasyon engelleyici ve remineralizasyon sağlayıcı ajanları 5 ana grupta sınıflandırmak mümkündür; mineral ve iyon teknolojileri, şeker alkolleri, bitkisel kaynaklı ürünler, bioaktif materyaller ve nanoteknolojik ürünler, diğer kalsiyum ve fosfat kaynaklı ürünler.

1. MİNERAL VE İYON TEKNOLOJİLERİ

A. Flor İyonu

Günümüzde, diş çürüklerinin engellenmesi amacıyla altın standart olarak kabul edilen flor iyonu, farklı mekanizmalarla demineralizasyonun engellenerek remineralizasyonun artırılmasını sağlar. Pelikıl ve plak oluşumuyla, bu plak içerisindeki karyojenik mikroorganizmaların asit üretimini engellemesi, hidroksiapatitten daha güçlü bir yapı olan florohidroksiapatit oluşumunda görev alması, kalsiyum ve fosfat iyonlarının tükürük içerisinden diş yüzeyine çökelmesini hızlandırması ve bakterisid olması gibi özellikleriyle florid, demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanması konusunda en çok tercih edilen ajan olmayı sürdürmektedir. Tüm bu etkileri nedeni ile tükürük ve plaktaki florid varlığı, çürük oluşumunun engellenmesi ve mevcut demineralize/hipomineralize alanların remineralizasyonu için oldukça önemlidir.[6-8]

Fernández-Ferrer ve ark. ortodontik tedavi sonrasında oluşan beyaz nokta lezyonlarının tedavisinde, sodyum florid [sodium fluoride (NaF)] içeren verniklerin yararlı sonuçları olduğunu kanıtlamışlardır.[9] Nalbantgil ve ark.nın ortodontik braket çevresinde oluşan demineralize alanların tedavisinde NaF içeren florid verniklerin etkisini değerlendirdikleri çalışmada da bu sonuçlara paralel bulgular elde edilmiştir.[10] Ei ve ark.nın yaptığı ve florid içeren ve içermeyen farklı fissür örtücülerin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, florid içeren fissür örtücülerin, demineralizasyonun engellenmesinde daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır.[11]

Yalnızca demineralizasyonu engelleyici ajan olarak değil, mevcut çürüklü dişlerin restorasyonlarında, florid içeren materyallerin de içermeyenlere göre daha yüksek düzeyde remineralizasyon sağladığı gösterilmiştir.[12] Chu ve Edward, 5-7 yaşlarında, ön dişlerinde başlangıç çürük lezyonu olan çocuklarda düzenli NaF ve gümüş diamin florid jellerin; Calvo ve ark. ise %1,23'lük asidüle fosfat florid jelin demineralize diş dokuları üzerindeki etkilerini incelemişler ve her 3 ürünün de demineralizasyonu engelleyerek, remineralizasyonu artırdıklarını göstermişlerdir.[13,14] Gao ve ark.nın yaptığı bir sistematik derlemede, 2.177 makale değerlendirilmiş ve %5'lik NaF verniğin, başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda, %38'lik gümüş diamin floridin ise dentin çürüklerinin önlenmesinde etkili olduğu belirtilmiştir.[15] Punathil ve ark. da başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde florid içeren ajanların, içermeyenlere göre daha başarılı olduğu sonucuna varmışlardır.[16] Okul öncesi çocuklarda floridli diş macunlarının kullanımıyla ilgili yapılan bir meta-analizde, floridli diş macunlarının, florid içermeyen macunlara göre çürüğün azaltılması ve önlenmesinde

anlamlı düzeyde daha etkili olduğu gösterilmiştir.[17] Fakat küçük yaş gruplarında, yüksek konsantrasyonlarda florid içeren macun kullanımı, hafif düzeyde florozise neden olabileceğinden, günümüzde de süren, floride alternatif ve onun kadar etkili ajanların araştırılması devam etmektedir.[18]

B. Gümüş İyonu

Sürekli dentisyonda, çürük engelleyici ajan, kavite dezenfektanı ve hipersensitivitenin azaltılmasında kullanılan gümüş içerikli bileşikler, 1840'lı yılların başlarında, süt dentisyonda, çürük insidansını azaltmak amacıyla kullanılmaya başlamıştır.[19] Gümüş iyonunun, farklı bileşikler içinde kullanıldığında asidik ortamlarda, diş yapılarındaki çözünürlüğü azalttığı ve remineralizasyona yardımcı olduğu görülmüştür.[19-22]

Nozari ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, nano gümüş florid içeren ajanların remineralize edici etkinliği, NaF ve nano-hidroksiapatit [nano-hydroxyapatite (nano-HAP)] içeren serumdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.[21] Bu çalışmanın sonucuna paralel olarak, Mei ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada, %38'lik gümüş diamin florid solüsyonunun demineralizasyonu engellediği ve karyojenik bakteriler üzerinde bakterisid etki gösterdiği görülmüştür.[23] Öte yandan, gümüş iyonu içeren gümüş diamin florid gibi ürünler, dişlerde renklenmeye neden olduğu için günümüzde özellikle, anterior dişlerde kullanımı pek önerilmemektedir.[24]

C. Demir İyonu

Demir iyonu, tek başına veya flor gibi iyonlarla birlikte kullanıldığında çürük engelleyici etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu etkisini, asidik ortamlarda mine çözünürlüğünü azaltması, karyojenik özellikteki *Streptococcus mutans* üzerinde bakterisid ve bakteriyostatik etki gösterip bu bakterilerin glikoziltransferaz enzim etkinliğini azaltması gibi özellikleriyle sağlamaktadır.[25] Öte yandan çürük engelleyici ve demineralizasyonu azaltıcı etkinliği bulunan demir iyonunun remineralize edici özelliği bulunmamaktadır.[25,26]

Pecharki ve ark. sukroz nedeni ile oluşan demineralizasyonda, demir iyonunun inhibe edici etkinliğini ve bu etkinin oral streptokok formasyonunun baskılanması vasıtasıyla olduğunu belirtmişlerdir.[27] Ayrıca ferrik sülfatla diş yüzeyinin muamele edilmesinin bakterilerin glikoziltransferaz enzimini inhibe ederek yüzeyden mineral kaybını azalttığı da bazı çalışmalarla gösterilmiştir.[28,29] Alves ve ark. 18 mg Fe/ml içeren solüsyonların demineralizasyonun engellenmesinde en başarılı konsantrasyon olduğunu bildirmişlerdir.[25]

Tüm bu çalışma ve bilgilerin ışığında, demir iyonunun, demineralizasyonu engellediği, antibakteriyel özellik gösterdiği, fakat öte yandan remineralizasyona herhangi bir katkı sağlamadığı söylenebilir.[8] Ayrıca toksisite, renklenme ve tat bozuklukları gibi istenmeyen etkiler görülebileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.[30]

2. ŞEKER ALKOLLERİ

A. Ksilitol

Uzun yıllardır, diş macunu, ilaç, ağız gargarası, jel veya sakız gibi birçok ürünün içerisine dâhil edilen, ağız florası içindeki bakteriler tarafından metabolize edilemeyen 5 karbonlu bir şeker alkolü olan ksilitolün, birçok çalışmada tükürük *S. mutans* seviyelerinde azalma yaptığı gözlenmiştir.[31,32] Çalışma mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da ksilitolün, ekstraselüler polisakkarit miktarının baskılanmasını sağlayarak asidojenik mikroorganizmaların diş yüzeyine tutunmasını engellediği bilinmektedir.[33,34] Ayrıca ksilitolün, tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesini artırdığı ve böylelikle ağız içi pH değerini yükselttiği de bilinmektedir. Ksilitol içerisindeki hidroksil iyonları, tükürük içindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla bağlanarak, tükürük ve ağızdaki kalsiyum seviyesinin belirli bir düzeyde tutulmasına yardımcı olmaktadır.[8,32]

Yapılan bir çalışmada, yüksek çözünürlüklü elektron mikroskopisi ve mikroradyografi altında yapılan bir değerlendirmede, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, %20'lik ksilitol çözeltisine batırılmış mine örneklerinin, orta ve derin katmanlarında daha yüksek remineralizasyon sağlandığı görülmüştür.[35]

Gaffar ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada, yalnızca ksilitol, yalnızca NaF ve her 2'sinin kombinasyonu olarak 3 farklı diş macununun remineralizasyon etkinlikleri incelenmiş ve kombine diş macununun diğer gruplara göre anlamlı derecede remineralizasyon kapasitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.[36] Yapılan çalışmalar, ksilitol kullanım sıklığının, diş çürüğünü

önlemede, kullanım miktarından daha önemli olduğunu göstermektedir.[37,38]

Seppä, yaptığı bir çalışmada, %20 ksilitol içeren verniğin, ticari florid vernikleri kadar, yüzeysel mine remineralizasyonunda etkin olabildiğini göstermiştir.[39] Ayrıca mutans streptokokların anneden çocuğa geçişini azaltarak çürük engelleyici etki göstermesi bilinen bir diğer etkinliğidir.[40-42]

B. İzomalt

Palatinit olarak da adlandırılan izomalt, şekerleme ve sakızlarda yaygın olarak kullanılan, karyojenik olmayan tatlandırıcı olarak sınıflandırılmıştır. Kalsiyum bağlama özelliğiyle bilinen izomaltın bu etkisi sayesinde, remineralizasyonu artırdığı düşünülmektedir.[43] Son yapılan çalışmalarda izomaltın, minimum biyofilm eradikasyonu için gereken konsantrasyonunun, ksilitolden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu, biyofilmin uzaklaştırılması için gereken izomalt miktarının ksilitolden daha fazla olduğu anlamına gelir ki bu da ksilitole göre daha başarısız bir ürün oluğunu göstermektedir.[44] Öte yandan, Takatsuka ve ark. izomaltın remineralizasyon sürecinde olumlu etki yaptığını fakat bu etkisini floridle birlikte kullanıldığında gösterdiğini bildirmişlerdir. Dolayısıyla izomaltın, floridli ürünlere eklenebileceği düşünülebilir.[45]

C. Sorbitol

Diğer iki şeker alkolünün aksine, oral streptokoklar tarafından fermente edilebilen sorbitol, sukroz, glikoz ve fruktoz gibi diğer şekerlere göre fermente edildiğinde, daha az oranda asit görüldüğü için nonkaryojenik şekerler sınıfına dâhil edilmektedir.[46-48]

Yapılan çalışmalar, sorbitolün çürük engelleyici bir ajan olduğunu fakat bu etkisinin ksilitolden daha az olduğunu göstermektedir.[49,50] Gonçalves ve ark.nın yaptığı çalışmada, demineralizasyonu engellemede, florid, ksilitol ve sorbitolün birlikte kullanıldığı ağız çalkalama ajanlarının demineralizasyonu azalttığı gözlense de sadece floridli veya florid, ksilitol ve sorbitolün birlikte kullanıldığı ajanların etkinlikleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.[49] Splieth ve ark. da ksilitol ve sorbitolün etkisini inceledikleri çalışmalarında, ksilitolün, sorbitole nazaran plak pH'sini anlamlı düzeyde daha fazla düşürdüğünü göstermişlerdir.[50]

3. BİTKİSEL KAYNAKLI ÜRÜNLER

A. Kitosan

Bakteriyostatik ve bakterisid özellikleri nedeni ile diş çürüklerinin engellenmesinde kullanılan kitosan, doğada mevcut olan kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen, doğada en sık görülen polimerlerden biridir.[51,52] Biyouyumlu ve toksik olmayan bir polimer olarak kitosanın, ağız boşluğundaki organik asitlerin etkisini tamponlayabilme özelliği vardır.[53] Daha önce yapılan çalışmalar, kitosanın, mutans streptokokları üzerinde, biyofilm oluşumuyla diş yüzeyine adezyonu engelleyici etki gösterdiğini kanıtlamaktadır.[54,55]

Yapılan çalışmalar, kitosan içerikli sakız çiğnemenin, oral floradaki karyojenik bakterilerin üremesini inhibe ettiğini hatta bu bakteriler üzerinde bakterisid ve bakteriyostatik etki gösterdiğini kanıtlamıştır. Tükürük akışını stimüle etmesinin yanında, mine dekalsifikasyonunu da azalttığı görülmüştür.[56-59] Fujiwara ve ark. yaptıkları çalışmada, farklı konsantrasyonlarda kitosan içeren solüsyonların etkilerini incelemiş ve %2'lik kitosan solüsyonunun, mutans streptokokları üzerinde en ideal inhibisyonu sağladığını göstermişlerdir.[60] Ayrıca Beltrame ve ark.nın yaptığı bir çalışmanın sonucunda, fosforillenmiş kitosan polimerlerinin, dental erozyonun önlenmesi ve tedavisinde etkili bir ajan olduğu belirtilmiştir.[61] Huang ve ark.nın yaptığı bir başka çalışma ise karboksimetil kitosan içeren deneysel rezin ürünlerin, dentinin biyomimetik remineralizasyonunu sağlayabildiğini ve çürükten etkilenmiş dentinde iyileştirme yapabildiğini göstermiştir.[62] Özetle, remineralizasyon konusundaki etkinliği hâlâ sınırlı bilgilerle değerlendirilse de kitosanın, oral floradaki karyojenik bakterilerin aktivitesini inhibe ederek, demineralizasyonun engellenmesinde etkili olabilecek bir ajan olduğu savunulabilir.

B. Galla Chinensis

Son yıllarda çürük engelleyici bir ajan olarak kullanılan Galla chinensis, geleneksel bir Çin bitkisi ve bu bitkiden elde edilen ekstraktı tanımlamaktadır. Yapılan çalışmalar, G. chinensis'in içeriğindeki çeşitli bileşiklerin, oral floradaki karyojenik mikroorganizmaların yarattığı demineralizasyonun in-

hibisyonuyla remineralizasyonu sağlayabildiğini göstermektedir.[63]

Zou ve ark. yaptıkları çalışmada, G. chinensis ekstraktının, dinamik pH döngüsü koşulları altında demineralizasyonu engelleyebilme potansiyeli olduğunu göstermiştir.[63] Cheng ve ark. ise G. chinensis ekstraktıyla içeriğindeki gallik asidin, yapay erken mine çürüklerinde remineralizasyon sağladığını belirtmişlerdir.[64] Huang ve ark. ise nano-HAP ve G. chinensis'in beyaz nokta lezyonları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, her iki materyalin de defektler üzerinde remineralizasyon oluşturduğunu, 2 ürünün birlikte kullanımının ise sinerjistik etki yarattığını gözlemlemişlerdir.[65] Yapılan araştırmalar, G. chinensis'in, floridden farklı olarak, remineralize edici etkisini, lezyonun yüzeyindeki remineralizasyonu yavaşlatması ve böylelikle lezyon gövdesine iyon transportunun sağlanmasıyla gerçekleştirdiğini göstermektedir.[66,67]

Remineralizasyon mekanizmasını, floridden farklı olarak, özellikle yüzey altı tabakada gösteren G. chinensis çürük önleyici ve remineralize edici ürün olarak kullanılabilmekle birlikte etkinliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

C. Üzüm Çekirdeği Ekstresi (Polifenoller)

Antioksidan ve antiinflamatuar etkisi olan polifenollerden biri olan proantosiyanid, üzüm çekirdeği ekstresinden, yüksek düzeyde elde edilebilmektedir.[68-70] Proantosiyanid, amilaz ve glikoziltransferaz enzimlerini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Glikoziltransferaz enziminin inhibisyonu, mutans streptokoklarının glukan sentezleyememesi ve böylelikle diş yüzeyine tutunup, akümüle olamaması anlamına gelir ki bu da proantosiyanidin çürük oluşumunu engelleyici özelliğidir.[68,70] Mirkarimi ve ark.nın demineralize süt dişlerine uygulanan üzüm çekirdeği ekstresinin etkilerini inceledikleri çalışma, üzüm çekirdeği ekstresinin, minenin mikrosertliğini anlamlı düzeyde artırdığını göstermektedir.[71] Jawale ve ark.nın deneysel kök çürükleri üzerinde, üzüm çekirdeği ekstresi, kazein fosfopeptid [casein phosphopeptide (CPP)]-amorf kalsiyum fosfat [amorphous calcium phosphate (ACP)] ve kalsiyum gliserofosfatın remineralize edici etkinliğini araştırdıkları çalışmada, üzüm çekirdeği ekstresinin diğer iki ürüne göre mineral içeriğini anlamlı düzeyde artırdığı gözlenmiştir.[72] Tang ve ark. ise demineralize dentin yüzeyinde, remineralizasyonu sağlayan en uygun üzüm çekirdiği ekstresi konsantrasyonunun %15 olduğunu belirtmişlerdir.[73]

Oral streptokokların, glikoziltransferaz enzimini inhibe eden ve bu bakterilerin diş yüzeyine tutunup kolonileşmesini engelleyerek çürük önleyici etkisini gösteren üzüm çekirdeği ekstresinin, yapılan çeşitli çalışmalarda mineral birikimini de sağlayarak remineralizasyonu desteklediği kanıtlanmıştır.[74]

D. Teobromin

Suda çözünmeyen, kristal yapıda, metilksantin ailesinden bir alkaloid olan teobromin, kakao bitkisinden elde edilmektedir. Çikolata ve çay gibi besinlerin içerisinde de mevcut olan teobrominin, diş minesinin sertliğinin artırılması ve çürüğe daha az duyarlı bir yapı sağlaması gibi etkileri bulunmaktadır.[75]

Srikanth ve ark.nın yaptığı bir çalışma, kakao çekirdeği kabuğu ekstraktının, çocuklarda mutans streptokoklarının sayısını ve plak birikimini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.[76] Amaechi ve ark. teobrominin, floridle kıyaslanabilecek düzeyde apatit formasyonu sağlayarak remineralizasyonu sağladığını göstermişlerdir.[77] Kargül ve ark. ise teobrominin mine yüzey sertlik değerlerini artırdığını bildirmişlerdir.[78]

Teobrominin dental dokular üzerindeki etkilerine dair çok fazla çalışma yapılmamış olmasına rağmen yapılan çalışmalar, remineralize edici ve demineralizasyonu önleyici etkinliğini kanıtlamaktadır.

4. BİYOAKTİF MATERYALLER VE NANOTEKNOLOJİK ÜRÜNLER

A. NovaMin® (Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat/Biyoaktif Cam)

Tükürükle teması sonucu, içerdiği nano boyuttaki partikülleri hızlı bir şekilde iyon salınımına uğratarak, sodyum, fosfor ve kalsiyumun salınımını gerçekleştiren biyoaktif camlar, özellikle son yıllarda, biyouyumlu materyaller olmaları nedeni ile diş hekimliğinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Yaptığı iyon salınımı neticesinde, minenin içeriğinde bulunan hidroksiapatit yapısına benzer hidroksikarbon apatit yapısı oluşturmaktadır.[79-82]

Florid içeren diş macunuyla florid ve biyoaktif cam içeren diş macununun kıyaslandığı bir çalışmada, her 2 ajanın birlikte bulunduğu macunun, erken dönem mine lezyonlarında daha yüksek oranda remineralizasyon yaptığı gözlenmiştir.[83] Diamanti ve ark.nın yine florid ve biyoaktif camları karşılaştırdıkları çalışmalarında, biyoaktif camların, floride alternatif bir remineralizasyon ajan grubu olabileceği belirtilmiştir.[84] Mikrobiyal etkileri incelendiğinde, NovaMin®in oral streptokoklar üzerinde antimikrobiyal etkilerinin olduğu ve oral pH'nin artırılmasına yardımcı olduğu gözlenmiştir.[85] Job ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, NovaMin® içerikli diş macunlarıyla CPP-ACP ve NaF içeren diş macunlarının etkileri karşılaştırılmış, NovaMin® içerikli macunların daha yüksek düzeyde remineralizasyon sağladığı bildirilmiştir.[82] Jagga ve ark.nın çalışmasında, NovaMin® ve trikalsiyum fosfat [tricalcium phosphate (TCP)]ın deneysel çürükler üzerindeki remineralizasyon etkisi incelenmiş ve NovaMin®in anlamlı düzeyde daha fazla remineralizasyon yaptığı gösterilmiştir.[81] Ortodontik braket çevresinde oluşan demineralize alanların tedavisinde farklı macunların etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, NovaMin® içerikli diş macunlarının, florid ve probiyotik içeren macunlara göre daha fazla remineralizasyon potansiyeli olduğu bildirilmiştir.[86] Yine Wang ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, NovaMin® içerikli diş macunlarının, CPP-ACP içerikli macunlara göre, deneysel mine lezyonlarında daha fazla remineralizasyon yaptığı belirtilmiştir.[87]

Diş hekimliğinde, dentin hassasiyetinin giderilmesi, vital tedaviler, kemik rejenerasyonu, antibakteriyel tedaviler gibi alanlarda kullanılan biyoaktif camlar, remineralizasyon yeteneği nedeni ile de tercih edilebilir hâle gelmiş ve kullanımı artmıştır.[88]

B. Trikalsiyum Silikat

Sert dokular üzerinde apatit formasyonu özelliğine sahip olmasından ötürü, demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanmasıyla ilgili çalışmalara konu olan trikalsiyum silikat, biyoaktif bir materyaldir.

1000 ppm F ve trikalsiyum silikat içerikli 2 farklı ürünün demineralizasyon üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, trikalsiyum silikatın floride benzer etkiler göstermesi nedeni ile demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanmasında etkili bir ajan olduğu belirtilmiştir.[89] Dong ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada ise, trikalsiyum silikatın, mine yüzeyine kalsiyum-fosfat [calcium-phosphate (Ca-P)] çökelmesini sağlayarak apatit formasyonunu uyardığı, böylelikle bu ajanın, minenin korunması ve yenilenmesinde kullanılabilecek bir ürün olduğu gösterilmiştir.[90] Aynı çalışma, ürünün dentin hassasiyetinin giderilmesinde de etkili olduğunu belirtmektedir.[90]

Günümüzde, diş hekimliğinde, rejeneratif endodonti kapsamında kullanılan ürünlerin yapısına da dâhil edilen trikalsiyum silikat, mine yüzeyinde apatit formasyonu yaratarak remineralizasyonu destekleyici etkisiyle de kullanılabilen, son derece biyouyumlu bir materyaldir.

C. Nanohidroksiapatit

Sağlıklı mine, temel olarak 20-40 nm boyutundaki hidroksiapatit kristallerinden meydana gelmektedir. Bu kristaller, nanopartikül olarak isimlendirilir. Minenin geliştirilmesi amacıyla yapay olarak üretilen ilk materyaller mikrohidroksiapatit yapısındadır. Fakat bunlar, diğer kalsiyum fosfat bileşikleriyle karşılaştırıldığında daha az çözünür olduklarından, bu çözünürlüğü artırarak salınan Ca ve P iyonlarının oranını yükseltmek amacıyla nanohidroksiapatitler geliştirilmiştir.[91,92]

Nano-HAP ve aminflorid içeren diş macunlarının remineralize edici etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, nano-HAP'ın aminfloridden daha yüksek düzeyde remineralizasyon sağladığı gösterilmiştir.[93] Başka bir çalışma ise dinamik pH siklus koşulları altında, en ideal nano-HAP konsantrasyonunun %10 olduğunu belirtmektedir.[94] Haghgoo ve ark.nın NovaMin® ile nano-HAP'ın remineralizasyon etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında, süt dişlerinde, her iki ürünün de aralarında anlamlı fark olmaksızın, remineralizasyon sağladığı görülmüştür.[80] Daas ve ark.nın yapmış oldukları çalışma ise nano-HAP içerikli macunların, başlangıç mine lezyonlarında, yüzeysel mineral birikimleri açısından uzun vadede koruyucu etki gösterdiğini ve floridli verniklerle kıyaslandığında daha pürüzsüz bir yüzey elde edildiğini

göstermektedir.[92] Reis ve ark.nın yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre de nano-HAP günümüzde, üzerinde çalışmaların devam ettiği, demineralizasyonu engelleyici ve remineralizasyonu sağlayacı bir üründür.[95]

D. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat

Kazein, süt, yoğurt, peynir gibi besinlerde doğal olarak bulunan ve inek sütünün içerdiği proteinlerin %78'ini oluşturan 30-300 nm genişliğinde, partiküler bir proteindir.[96,97] Farklı tipleri olan kazein proteininin αs1, αs2 ve β alt tipleri, triptik fosfopeptid bağlar içerir ve bu bağlar kalsiyum ve fosfatın kazeine bağlanmasını sağlar. Böylelikle kazein çürük engelleyici bir etkiye sahip olmuş olur.[98]

Remineralizasyon ajanı olarak ilk kez 1998 yılında kullanılmaya başlanan CPP-ACP kompleksi, kütlece %18 kalsiyum ve %30 fosfat içermektedir. CPP, önemli ölçüde ACP'yi stabilize etme yeteneğine sahiptir. İçindeki fosfoseril uzantılar vasıtasıyla ACP'yi küçük kümeler hâlinde bağlayarak, solüsyon içine çökmeleri için gerekli boyuta ulaşmalarını engeller ve böylelikle CPP-ACP kompleksi oluşmuş olur.[99]

CPP-ACP'nin in situ çürük modellerinde ve kısa süreli ağız çalkalama solüsyonu çalışmalarında, plaktaki Ca-P seviyesini 5 kata kadar artırdığı tespit edilmiştir. Çürük önleyici etkinlikleri plak sıvısında serbest Ca ve P iyonlarını barındırarak, mine yüzeyini süpersature bir biçimde muhafaza etmeye yardımcı rezervuar görevi görmelerinden kaynaklanmaktadır. Böylelikle minede demineralizasyonun baskılanarak, remineralizasyonun artırılması sağlanır. CPP-ACP'nin laboratuvar, hayvan ve insan in situ deneylerinde antikaryojenik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir.[100-102]

CPP-ACP'nin remineralizasyon yeteneği, CPP'nin ACP'ye bağlanarak, CPP-ACP kümeleri oluşturup, Ca-P'yi stabilize etmesiyle açıklanmaktadır. Bu CPP-ACP kümeleri, dental plak ve mine yüzeyi için Ca ve P rezervuarı görevi görmektedir. Asit tehdidi altında bu CPP-ACP rezervuarı Ca ve P iyonu sağlayarak ve süpersature mineral ortamını koruyarak, demineralizasyonu azaltıp remineralizasyonu artırmaktadır. CPP-ACP tarafından remineralize edilmiş minenin, normal mineye nazaran aside karşı daha fazla dirençli olduğu gösterilmiştir.[98,99,102] CPP-ACP, TCP ve florid içerikli vernik ve diş macunlarının süt dentisyonda görülen başlangıç çürüklerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, CPP-ACP içeren jellerin başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda daha etkili olduğu gösterilmiştir.[103] Zhou ve ark. da 500 ppm NaF ile CPP-ACP'nin etkinliklerini inceledikleri çalışmalarında, CPP-ACP'nin daha fazla remineralizasyon sağladığını göstermişlerdir.[104] Reynolds ve ark. CPP-ACP içeren sakızların, sakız kullanımından 3 saat sonra bile plakta CPP-ACP bularak, başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda oldukça etkili olduğunu bildirmişlerdir.[100] CPP-ACP içeren ürünlerin, ortodontik braketler çevresinde oluşan beyaz nokta lezyonlarına etkisinin değerlendirildiği sistematik bir derlemede, CPP-ACP'nin bu vakalarda son derece etkin bir remineralizasyon ajanı olduğu vurgulanmıştır.[105] Salman ve ark.nın, %5 NaF içeren verniklerle CPP-ACP içeren ürünlerin süt dişlerindeki remineralizasyon etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, %5 NaF ve %2 CPP-ACP içeren ürünün remineralizasyon konusunda anlamlı düzeyde daha etkili olduğu bulunmuştur.[98] Job ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 3 farklı içeriği olan diş macunlarının mine yüzeyine etkileri karşılaştırılmış ve CPP-ACP içeren diş macununun, NovaMin® ve NaF içeren diş macunlarına nazaran mine yüzeyinde daha fazla fosfat iyonu birikimi yaptığı gözlenmiştir.[82] Rai ve ark. da bu çalışmaların sonuçlarına paralel olarak, CPP-ACP eklenmiş günlük içeceklerin, süt ve daimî dişlenmede remineralize edici etkinliklerinin olduğunu göstermişlerdir.[106] CPP-ACP'nin beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyon etkinliğinden maksimum düzeyde yararlanabilmek için floridle birlikte kullanılmasının gerekliliğini bildiren çalışmalar yapılmıştır.[107-109]

Kalsiyum ve fosfat rezervuarı görevi görerek, mine yüzeyinin sağlıklı bir biçimde korunmasını sağlaması, demineralizasyonun engellenerek remineralizasyonun artırılması, bakteriyel adezyonu inhibe etmesi dışında CPP-ACP'nin dental erozyonu önlemesi, beyazlatma tedavilerinde kullanılması ve cam iyonomer içerikli çeşitli kaide ve restorasyon materyallerinin içine katılarak, çürük önleyici ve remineralize edici etkinliğinden faydalanıldığı da bilinmektedir.[98,102,110]

E. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Florid Fosfat

CPP-ACP ile ilgili yapılan araştırmalar, ürünün en iyi ve maksimum etkisinin floridle birlikte kullanıldığında görüldüğünü bildirmektedir.[100,107,108,111] Öte yandan floridin, yıllardır bilinen remineralizasyon etkisinin dışında, CPP-ACP'nin de tek başına yeterli remineralizasyon kapasitesinin olduğu da belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar, CPP-ACP'nin floridle beraber kullanımının daha yüksek remineralizasyon etkisi oluşturacağını söylediğinden, Reynolds, çalışmasında pH'si 7 olan %1'lik CPP solüsyonuyla 500 ppm F içeren solüsyonu kombine olarak kullanmış ve floridin yaklaşık yarısının CPP-ACP ile bağlandığını göstermiştir. Floridin yapısına katılmasıyla, kazein fosfopeptid amorf kalsiyum florid fosfat [casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate (CPP-ACFP)] olarak isimlendirilen bileşik, CPP-ACP'ye nazaran daha yüksek oranda remineralizasyon kapasitesine sahiptir.[112] Başlangıç mine lezyonlarında, 4 hafta süreyle günlük 4 dk'lik CPP-ACFP uygulamasının, lazer floresans ölçüm değerlerini anlamlı düzeyde düşürerek remineralizasyonda etkin rol oynadığı gösterilmiştir.[113] Llena ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, erken dönem çürük lezyonları üzerinde CPP-ACP, CPP-ACFP ve florid verniklerin etkileri değerlendirilmiş, 4 hafta sonunda CPP-ACFP'nin anlamlı düzeyde daha fazla remineralizasyon sağladığı görülmüştür.[114] CPP-ACP ile floridin sinerjistik etkisinin ayrı ayrı kullanımlarından ziyade, CPP-ACFP olarak kullanılmasının daha fazla remineralizasyon yaratacağı bilinmektedir. Bu sebeple, CPP-ACFP ile ilgili yapılan çalışmalar günümüzde hız kazanmış ve bu içeriğe sahip ürünlerin kullanımı yaygınlaşmıştır.

F. Trikalsiyum Fosfat

Kimyasal formülü Ca_3PO_4 olan bir biyomateryal olarak TCP'nin alfa formu, daha fazla çözünürlüğe sahip olduğundan, çalışmalarda sıklıkla tercih edillen formudur.[115] Jagga ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, NovaMin® ve TCP'nin deneysel çürükler üzerindeki etkisi araştırılmış ve her iki ürünün de remineralizasyonda başarılı olduğu gösterilmiştir.[81] Yapılan bir sistematik derlemede, TCP'nin remineralize edici etkinliğinin olduğu fakat ACP ile TCP'nin, CPP-ACP içeren remineralizasyon ajanlarına göre daha az etkili olduğu belirtilmiştir.[116] Öte yandan, beyazlatma sonrası nano-TCP ile nano-HAP'ın etkinliklerini değerlendiren bir çalışmada, sonuç olarak %10'luk nano-TCP'nin, beyazlatma sonrası elde edilen rengi önemli ölçüde koruyabildiği ve mine yapısını en başarılı şekilde yeniden yapılandırdığı gösterilmiştir.[117]

Literatürde TCP ile ilgili çok fazla çalışma bulunmuyor oluşu, remineralizasyon ajanı olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı ve daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

G. Kendiliğinden Birleşen Peptidler

Diş sert dokuları üzerinde, geleneksel remineralizasyon ajanlarından farklı olarak, iyonların çökelmesine imkân veren bir iskelet oluşturup, bu iskeletin içerisine zamanla minerallerin çökelmesi sonucu etkisini gösteren anyonik peptidler, remineralizasyon çalışmalarında kullanılmaktır.[118]

Alkilzy ve ark.nın yaptıkları bir çalışma sonucunda, p11-4 gibi kendiliğinden birleşen peptidlerin, floridle birlikte kullanımının, maliyeti düşük, uygulaması kolay ve koruyucu bir yaklaşım olarak, gelecekte mine remineralizasyonu konusunda daha çok tercih edilebileceği belirtilmiştir.[119] p11-4 ile ilgili yapılan bir çalışmada, bu peptidin yüzey altı mine remineralizasyonunda, özellikle doğal yapıya yakın bir mine oluşturması nedeni ile tercih edilebileceği belirtilmiştir.[120] Yapılan diğer çalışmalarda erken dönem mine lezyonları ve başlangıç arayüz çürüklerinde p11-4 peptidinin etkin bir remineralizasyon ajanı olabileceğini göstermektedir.[121,122] Üstün ve Aktören'in p11-4 peptidiyle CPP-ACFP ve NaF'nin mine remineralizasyonuna etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, en yüksek remineralizasyon yeteneğinin p11-4 kendiliğinden birleşen peptidinde olduğu bulunmuştur. Lezyon derinliğindeki azalma, p11-4 ile CPP-ACFP gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde NaF ve kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur.[123]

Erken dönem çürük lezyonların invaziv olmayan tedavilerinde, p11-4 kendiliğinden birleşen peptidiyle floridin kombine kullanımıyla yapılan biyomimetik remineralizasyon, oldukça basit, güvenilir ve etkilidir.[119] Öte yandan, bu ajanın kullanımının yaygınlaşması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. DİĞER KALSİYUM VE FOSFAT KAYNAKLI ÜRÜNLER

A. Dikalsiyum Fosfat Dihidrat

Günümüzde, bazı diş macunlarının içerisine katılarak, floridin remineralizasyon etkisini artırmak amacıyla kullanılan dikalsiyum fosfat dihidrat [dicalcium phosphate dihydrate (DCPD)]nin, oral çevreye Ca iyon salınımı sayesinde daha sonra bu kalsiyumun minede görülen başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyon yaptığı bilinmektedir. Ayrıca DCPD plak sıvısındaki Ca-P oranını da artırmaktadır. Dolayısıyla diş macunlarına DCPD eklenmesinin, Ca ve P ilavesi anlamına geldiği ve böylelikle çürük engellenmesi ve oluşan çürüğün başlangıç düzeyinde iyileştirilmesinin sağlanabileceği belirtilmektedir.[124]

Florid içeren macunların içerisine dâhil edildiğinde floroapatit oluşumunun ve dolayısıyla remineralizasyonun daha hızlı gerçekleşmesini sağladığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır.[125,126] NaF ile birlikte DCPD içeren diş macunlarının, çürük önleyici etkisinin de her ikisinin ayrı kullanımlarından daha etkili olduğu bildirilmiştir.[127]

Yapılan çalışmalar, DCPD'nin floridle sinerjistik etkisinin remineralizasyon üzerinde pozitif etki yarattığını göstermektedir. Bu sebeple, florid içeren diş macunlarının içerisine katkı maddesi olarak kullanılabilecek bir materyaldir.

B. Kalsiyum Fosforil Oligosakkaritleri

Patates nişastasının enzimatik hidrolizasyonu neticesinde meydana gelen kalsiyum fosforil oligosakkaritler [calcium phosphoryl oligosaccharides (P_{os}-Ca)]inin ihtiva ettiği Ca, kullanılabilir özellikte olduğundan, çeşitli ürünlerin içerisinde katkı maddesi olarak kullanılabilir.[128]

Tanaka ve ark.nın, yüzey altı mine lezyonlarının remineralizasyonu için gerekli olan optimal Ca/P oranını sağlayan P_{os}-Ca konsantrasyonunu araştırdıkları çalışmanın sonucunda, 1,67'lik P_{os}-Ca'nın hidroksiapatitle birlikte optimal remineralizasyon yaptığı sonucuna varılmıştır.[129] To-o ve ark.nın P_{os}-Ca içeren sakızların remineralizasyon üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, bu sakızların oral ortamdaki serbest Ca oranını yükselttiği ve yüzey altı mine lezyonlarında remineralizasyonu sağladığı görülmüştür.[130] Kitasako ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada da buna paralel olarak, P_{os}-Ca eklenen sakızların, yüzey altı mine lezyonlarında, anlamlı düzeyde remineralizasyon sağladığı bildirilmiştir.[128] Tüm bu bulgulara rağmen günümüzde P_{os}-Ca ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Kullanımının yaygınlaşması için yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

C. Kalsiyum Karbonat

İçeriğinde kalsiyum karbonat [calcium carbonate ($CaCO_3$)] bulunan diş macunlarının bazik pH değerine sahip olmalarına karşın nötr pH'de çözünürlükleri oldukça minimum düzeydedir. Böylelikle, $CaCO_3$'ün dental plağın asidojenitesi üzerine etkisi sınırlanır. Cury ve ark.nın CPP-ACP ve $CaCO_3$ içerikli macunları karşılaştırdığı bir çalışmada, her iki macunun da remineralizasyon etkisinin olduğu, fakat CPP-ACP içeren macunların anlamlı düzeyde daha fazla remineralize edici etkisinin olduğu gösterilmiştir.[131] Arjinin ve $CaCO_3$ ile NaF içeren diş macunlarının, mine yüzeyinde remineralizasyon sağladığı ve dişleri asit ataklarına karşı koruduğu bildirilmiştir.[132] Sullivan ve ark.nın aynı içeriğe sahip macunlar üzerinde yaptığı çalışmalar da bu sonuçları destekler niteliktedir.[133]

Yapılan çalışmalar, diş macunlarına ilavesinin remineralizasyon açısından pozitif sonuçlar verdiğini gösterse de özellikle yeni geliştirilen remineralizasyon ajanlarıyla kıyaslanabilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

D. Sodyum Trimetafosfat

Florid ihtiva eden diş macunlarının içerisine, floridin etkinliğini artırmak amacıyla çeşitli fosfat tuzları eklenmektedir. Bunlardan biri olan sodyum trimetafosfat [sodium trimetaphosphate (STMP)]nin eklendiği diş macununun demineralizasyonu önleme yeteneğini artırdığı, birçok çalışma tarafından gösterilmiştir.[134-136] Danelon ve ark.nın STMP eklenmiş düşük florid içerikli ürünlerin, başlangıç mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, STMP ilavesinin, düşük florid içerikli preparatların remineralizasyon etkisini, yüksek florid içerikli ürünlerle aynı düzeye getirdiğini bildirilmiştir.[136] Gonçalves ve ark. dentin remineralizasyonunun sağlanması için %1,5'lik STMP solüsyonunun antiproteolitik etkisiyle matriks metalloproteinazlarını in-

hibe ettiğini belirtmişlerdir.[137,138] STMP eklenmiş düşük düzeyde florid içeren macunların, standart 1.100 ppm F içeren macunlarla eş değer düzeyde remineralizasyon kapasitesi olduğu bildirilmiştir.[139] Manarelli ve ark. STMP eklenmiş florid içerikli kompozit rezinlerin eklenmemiş formlarına göre daha yüksek düzeyde remineralizasyon yeteneği olduğunu göstermişlerdir.[140,141]

E. Kalsiyum Gliserofosfat

Genel olarak, florid içeren ajanların, diş minesiyle temas ettiğinde, kalsiyum ve florid rezervuarı gören, kalsiyum florür benzeri bir tabaka oluşturduğu bilinmektedir. Karyojenik bakterilerin asit atakları sırasında, bu tabakadan salınan kalsiyum ve flor iyonları, dişin bu ataklara karşı olan direncini artırarak, koruyucu bir görev üstlenmektedir.[142] Kalsiyum gliserofosfat [calcium glycerophosphate (CaGP)] içeren ajanların da hidroksiapatitin direncini artıran ve böylelikle koruyucu etki gösteren ürünler olduğu kanıtlanmıştır. Floridle birlikte kullanımları sonucu kümülatif etki göstererek, çürük önleyici etkinliğinin daha da arttığı düşünülmektedir.[143-14]

Carvalho ve ark. CaGP içeren ve içermeyen floridli vernikleri karşılaştırdığı bir çalışmada, CaGP içeren deneysel florid verniklerinin daha fazla miktarda flor salınımı yaptığı, buna karşın mine demineralizasyonundaki önleyici etkisini artırmadığını belirtmiştir.[147] Rezende ve ark.nın süt dişlerinin demineralizasyonunu önleme ve remineralizasyonunu sağlamada, farklı düzeyde florid içeren ve ek olarak CaGP içeren ve içermeyen ajanların etkilerini inceledikleri bir çalışmada ise farklı flor konsantrasyonlarının demineralizasyon üzerindeki etkileri arasında anlamlı bir fark bulunmamış olmasına rağmen CaGP varlığının, anlamlı düzeyde demineralizasyonu engelleyip, remineralizasyon sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, %0,13'lük CaGP ile birlikte 500 ppm F içeriğinin mine demineralizasyonunu önlemede en etkili kombinasyon olduğu belirtilmiştir.[148] Sezer ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada ise büyükazı-kesici hipomineralizasyonu gözlenen kesici dişlere uygulanan CaGP ve ksilitol içeren remineralizasyon jelinin etkinliği değerlendirilmiş ve 3 aylık süreçte bu ürünün, bulgu gözlenen kesici dişlerde remineralizasyon sağladığı belirtilmiştir.[149]

Günümüzde, CaGP'nin çeşitli ürünlerin içerisine eklenerek, remineralizasyon sağlamada etkin bir ajan olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Diş sert dokularında meydana gelen demineralizasyonun engellenmesi ve mevcut hipomineralize/demineralize alanların remineralizasyonu amacıyla, günümüze kadar altın standart olarak kabul edilen flor uygulamalarına ek olarak son yıllarda geliştirilen birçok materyal ve yöntem bulunmaktadır. Bireysel ve profesyonel uygulamalar için kullanıma sunulan ve biyouyumlu çürük önleyici ve remineralizasyon yapan bu ajanların kullanımına dair araştırma ve çalışmalar devam etmekle birlikte, piyasada kullanıma sunulan birçok yeni ajan da mevcuttur. Remineralizasyon ajanları konusunda yapılan çalışma ve araştırmalar, özellikle minimal girişimsel diş hekimliği kapsamında oldukça önemli ve umut vadedicidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Berkant Sezer, Betül Kargül;* ***Tasarım:*** *Berkant Sezer, Betül Kargül;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Berkant Sezer, Betül Kargül;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Berkant Sezer;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Berkant Sezer, Betül Kargül;* ***Kaynak Taraması:*** *Berkant Sezer, Betül Kargül;* ***Makalenin Yazımı:*** *Berkant Sezer;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Berkant Sezer, Betül Kargül.*

KAYNAKLAR

1. Sicca C, Bobbio E, Quartuccio N, Nicolò G, Cistaro A. Prevention of dental caries: a review of effective treatments. J Clin Exp Dent. 2016;1;8(5):e604-e10. [PubMed]
2. de Mello Vieira AE, Danelon M, da Camara DM, Rosselli ER, Stock SR, Cannon ML, et al. In vitro effect of amorphous calcium phosphate paste applied for extended periods of time on enamel remineralization. J Appl Oral Sci. 2017;25(6):596-603. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Hemagaran G, Neelakantan P. Remineralization of the tooth structure – the future of dentistry. International Journal of PharmTech Research. 2014;6(2):487-93.
4. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. Int J Nanomedicine. 2016;19;11:4743-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Bostancı B, Korkut E, Ünlü N. [Non-fluoridated and non-invasive treatment methods of initial enamel lesions]. Turkiye Klinikleri J Restor Dent – Special Topics. 2017;3(1):7-13.
6. Groeneveld A, Van Eck AA, Dirks OB. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? J Dent Res. 1990;69 Spec No:751-5. [Crossref] [PubMed]
7. Moi GP, Tenuta LMA, Cury JA. Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. Braz Dent J. 2008;19(2):91-6. [Crossref] [PubMed]
8. Savaş S, Küçükyılmaz E. [Remineralization agents and caries preventive agents used in dentistry]. J Dent Fac Atatürk Uni. 2014;9:113-25.
9. Fernández-Ferrer L, Vicente-Ruíz M, García-Sanz V, Montiel-Company JM, Paredes-Gallardo V, Almerich-Silla JM, et al. Enamel remineralization therapies for treating post-torthodontic white-spot lesions: a systematic review. J Am Dent Assoc. 2018;149(9):778-86.e2. [Crossref] [PubMed]
10. Nalbantgil D, Oztoprak MO, Cakan DG, Bozkurt K, Arun T. Prevention of demineralization around orthodontic brackets using two different fluoride varnishes. Eur J Dent. 2013;7(1):41-7. [PubMed]
11. Ei TZ, Shimada Y, Nakashima S, Romero MJRH, Sumi Y, Tagami J, et al. Comparison of resin-based and glass ionomer sealants with regard to fluoride-release and anti-demineralization efficacy on adjacent unsealed enamel. Dent Mater J. 2018;37(1):104-12. [Crossref] [PubMed]
12. Burke FM, Ray NJ, McConnell RJ. Fluoride-containing restorative materials. Int Dent J. 2006;56(1):33-43. [Crossref] [PubMed]
13. Chu CH, Lo ECM. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. J Dent. 2008;36(6):387-91. [Crossref] [PubMed]
14. Calvo AFB, Tabchoury CPM, Del Bel Cury AA, Tenuta LMA, da Silva WJ, Cury JA, et al. Effect of acidulated phosphate fluoride gel application time on enamel demineralization of deciduous and permanent teeth. Caries Res. 2012;46(1):31-7. [Crossref] [PubMed]
15. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. BMC Oral Health. 2016;1;16:12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Punathil S, Pulayath CV, Ismail SP, Bavabeedu SS, Moyin S, Uthappa R, et al. Assessment of enamel surface microhardness with different fluoride varnishes-an in vitro study. J Contemp Dent Pract. 2018;1;19(11):1317-21. [Crossref] [PubMed]
17. dos Santos APP, Nadanovsky P, de Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. Community Dent Oral Epidemiol. 2013;41(1):1-12. [Crossref] [PubMed]
18. Koçyiğit C, Bezgin T, Özalp N. [The role of toothpastes in early childhood caries]. Turkiye Klinikleri J Restor Dent-Special Topics. 2017;3(1):25-9.
19. Peng JJY, Botelho MG, Matinlinna JP. Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. J Dent. 2012;40(7):531-41. [Crossref] [PubMed]
20. Scarpelli BB, Punhagui MF, Hoeppner MG, de Almeida RSC, Juliani FA, Guiraldo RD, et al. In vitro evaluation of the remineralizing potential and antimicrobial activity of a cariostatic agent with silver nanoparticles. Braz Dent J. 2017;28(6):738-43. [Crossref] [PubMed]
21. Nozari A, Ajami S, Rafiei A, Niazi E. Impact of nano hydroxyapatite, nano silver fluoride and sodium fluoride varnish on primary teeth enamel remineralization: an in vitro study. J Clin Diagn Res. 2017;11(9):ZC97-ZC100. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Punyanirun K, Yospiboonwong T, Kunapinun T, Thanyasrisung P, Trairatvorakul C. Silver diamine fluoride remineralized artificial incipient caries in permanent teeth after bacterial pH-cycling in-vitro. J Dent. 2018;69:55-9. [Crossref] [PubMed]
23. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo ECM, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2013;26;12:4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Nantanee R, Santiwong B, Trairatvorakul C, Hamba H, Tagami J. Silver diamine fluoride and glass ionomer differentially remineralize early caries lesions, in situ. Clin Oral Investig. 2016;20(6):1151-7. [Crossref] [PubMed]
25. Alves KMRP, Franco KS, Sassaki KT, Buzalaf MAR, Delbem ACB. Effect of iron on enamel demineralization and remineralization in vitro. Arch Oral Biol. 2011;56(11):1192-8.[Crossref] [PubMed]
26. Ribeiro CCC, Ccahuana-Vásquez RA, do Carmo CDS, Alves CMC, Leitão TJ, Vidotti LR, et al. The effect of iron on streptococcus mutans biofilm and on enamel demineralization. Braz Oral Res. 2012;26(4):300-5. [Crossref] [PubMed]
27. Pecharki GD, Cury JA, Paes Leme AF, Tabchoury CPM, Del Bel Cury AA, Rosalen PL, et al. Effect of sucrose containing iron (II) on dental biofilm and enamel demineralization in situ. Caries Res. 2005;39(2):123-9. [Crossref] [PubMed]
28. Devulapalle KS, Mooser G. Glucosyl transferase in activation reduces dental caries. J Dent Res. 2001;80(2):466-9. [Crossref] [PubMed]
29. Martinhon CCR, de Moraes Italiani F, de Magalhães Padilha P, Bijella MFTB, Delbem ACB, Buzalaf MAR, et al. Effect of iron on bovine enamel and on the composition of the dental biofilm formed "in situ". Arch Oral Biol. 2006;51(6):471-5. [Crossref] [PubMed]
30. Rosalen PL, Pearson SK, Bowen WH. Effects of copper, iron and fluoride co-crystallized with sugar on cariesdevelopment and acid formation in desaliated rats. Arch Oral Biol. 1996;41(11):1003-10. [Crossref] [PubMed]
31. Tuncer D, Onen A, Yazici AR. Effect of chewing gums with xylitol, sorbitol and xylitol-sorbitol on the remineralization and hardness of initial enamel lesions in situ. Dent Res J (Isfahan). 2014;11(5):537-43. [PubMed]
32. Cardoso CAB, Cassiano LPS, Costa EN, Souza-E-Silva CM, Magalhães AC, Grizzo LT, et al. Effect of xylitol varnishes on remineralization of artificial enamel caries lesions in situ. J Dent. 2016;50:74-8. [Crossref] [PubMed]
33. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. Aust Dent J. 2000;45(4):235-45. [Crossref] [PubMed]
34. Mäkinen KK, Saag M, Isotupa KP, Olak J, Nõmmela R, Söderling E, et al. Similarity of the effects of erythritol and xylitol on some risk factors of dental caries. Caries Res. 2005;39(3):207-15. [Crossref] [PubMed]

35. Miake Y, Saeki Y, Takahashi M, Yanagisawa T. Remineralization effects of xylitol on demineralized enamel. J Electron Microsc (Tokyo). 2003;52(5):471-6. [Crossref] [PubMed]
36. Gaffar A, Blake-Haskins JC, Sullivan R, Simone A, Schmidt R, Saunders F, et al. Cariostatic effects of a xylitol/NaF dentifrice in vivo. Int Dent J. 1998;48(1):32-9. [Crossref] [PubMed]
37. Thaweboon S, Thaweboon B, Soo Ampon S. The effect of xylitol chewing gum on mutans streptococci in saliva and dental plaque. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004;35(4):1024-7. [PubMed]
38. Honkala E, Honkala S, Shyama M, Al-Mutawa SA. Field trial on caries prevention with xylitol candies among disabled school students. Caries Res. 2006;40(6):508-13. [Crossref] [PubMed]
39. Seppä L. Fluoride varnishes in caries prevention. Med Princ Pract. 2004;13(6):307-11. [Crossref] [PubMed]
40. Söderling E, Isokangas P, Pienihäkkinen K, Tenovuo J. Influence of maternal xylitol consumption on acquisition of mutans streptococci by infants. J Dent Res. 2000;79(3):882-7. [Crossref] [PubMed]
41. Yates C, Duane B. Maternal xylitol and mutans streptococci transmission. Evid Based Dent. 2015;16(2):41-2. [Crossref] [PubMed]
42. Lin HK, Fang CE, Huang MS, Cheng HC, Huang TW, Chang HT, et al. Effect of maternal use of chewing gums containing xylitol on transmission of mutans streptococci in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Paediatr Dent. 2016;26(1):35-44. [Crossref] [PubMed]
43. Featherstone JD, Rodgers BE, Smith MW. Physicochemical requirements for rapid remineralization of early carious lesions. Caries Res. 1981;15(3):221-35. [Crossref] [PubMed]
44. Gargouri W, Zmantar T, Kammoun R, Kechaou N, Ghoul-Mazgar S. Coupling xylitol with remineralizing agents improves tooth protection against demineralization but reduces antibiofilm effect. Microb Pathog. 2018;123:177-82. [Crossref] [PubMed]
45. Takatsuka T, Exterkate RAM, ten Cate JM. Effects of isomalt on enamel de- and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. Clin Oral Investig. 2008;12(2):173-7. [Crossref] [PubMed]
46. Hayes ML, Roberts KR. The breakdown of glucose, xylitol and other sugar alcohols by human dental plaque bacteria. Arch Oral Biol. 1978;23(6):445-51. [Crossref] [PubMed]
47. Hayes C. The effect of non-cariogenic sweeteners on the prevention of dental caries: a review of the evidence. J Dent Educ. 2001;65(10):1106-9. [Crossref] [PubMed]
48. Birkhed D, Edwardsson S, Kalfas S, Svensäter G. Cariogenicity of sorbitol. Swed Dent J. 1984;8(3):147-54. [PubMed]
49. Gonçalves NCLAV, Del Bel Cury AA, Simões GS, Hara AT, Rosalen PL, Cury JA, et al. Effect of xylitol: sorbitol on fluoride enamel demineralization reduction in situ. J Dent. 2006;34(9):662-7. [Crossref] [PubMed]
50. Splieth CH, Alkilzy M, Schmitt J, Berndt C, Welk A. Effect ox xylitol and sorbitol on plaque acidogenesis. Quintessence Int. 2009;40(4):279-85. [PubMed]
51. Rinaudo M. Chitin and chitosan: properties and applications. Prog Polym Sci. 2006;31(7):603-32.[Crossref]
52. Ahsan SM, Thomas M, Reddy KK, Sooraparaju SG, Asthana A, Bhatnagar I, et al. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. Int J Biol Macromol. 2018;15;110:97-109. [Crossref] [PubMed]
53. Sahariah P, Másson M. Antimicrobial chitosan and chitosan derivatives: a review of the structure-activity relationship. Biomacromolecules. 2017;13;18(11):3846-68. [Crossref] [PubMed]
54. Costa EM, Silva S, Pina C, Tavaria FK, Pintado MM. Evaluation and insights into chitosan antimicrobial activity against anaerobic oral pathogens. Anaerobe. 2012;18(3):305-9. [Crossref] [PubMed]
55. Costa EM, Silva S, Tavaria FK, Pintado MM. Study of the effects of chitosan upon streptococcus mutans adherence and biofilm formation. Anaerobe. 2013;20:27-31. [Crossref] [PubMed]
56. Muzzarelli R, Tarsi R, Filippini O, Giovanetti E, Biagini G, Varaldo PE, et al. Antimicrobial properties of N-carboxybutyl chitosan. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34(10):2019-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Hayashi Y, Ohara N, Ganno T, Yamaguchi K, Ishizaki T, Nakamura T, et al. Chewing chitosan-containing gum effectively inhibits the growth of cariogenic bacteria. Arch Oral Biol. 2007;52(3):290-4. [Crossref] [PubMed]
58. Arnaud TMS, de Barros Neto B, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel de-remineralization: an in vitro evaluation. J Dent. 2010;38(11):848-52. [Crossref] [PubMed]
59. Uysal T, Akkurt MD, Amasyali M, Ozcan S, Yagci A, Basak F, et al. Does a chitosan-containing dentifrice prevent demineralization around orthodontic brackets? Angle Orthod. 2011;81(2):319-25. [Crossref] [PubMed]
60. Fujiwara M, Hayashi Y, Ohara N. Inhibitory effect of water- soluble chitosan on growth of streptococcus mutans. New Microbiol. 2004;27(1):83-6. [PubMed]
61. Beltrame APCA, Suchyta D, Abd Alraheam I, Mohammed A, Schoenfisch M, Walter R, et al. Effect of phosphorylated chitosan on dentin erosion: an in vitro study. Caries Res. 2018;52(5):378-86. [Crossref] [PubMed]
62. Huang Z, Qi Y, Zhang K, Gu L, Guo J, Wang R, et al. Use of experimental-resin-based materials doped with carboxymethyl chitosan and calcium phosphate microfillers to induce biomimetic remineralization of caries-affected dentin. J Mech Behav Biomed Mater. 2019;89:81-8. [Crossref] [PubMed]
63. Zou L, Zhang L, Li J, Hao Y, Chang L, Li W, et al. Effect of galla chinensis extract and chemical fractions on demineralization of bovine enamel in vitro. J Dent. 2008;36(12):999-1004. [Crossref] [PubMed]
64. Cheng L, Li JY, Huang S, Zhou XD. Effect of galla chinensis on enhancing remineralization of enamel crystals. Biomed Mater. 2009;4(3):034103. [Crossref] [PubMed]
65. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Combined effects of nano-hydroxyapatite and galla chinensis on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. J Dent. 2010;38(10):811-9. [Crossref] [PubMed]
66. Xie Q, Li JY, Zuo YL, Zhou XD. [The effect of galla chinensis on the growth of cariogenic bacteria in vitro]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2005;23(1):82-4. [PubMed]
67. Cheng L, Li J, Hao Y, Zhou X. Effect of compounds of galla chinensis and their combined effects with fluoride on remineralization of initial enamel lesion in vitro. J Dent. 2008;36(5):369-73. [Crossref] [PubMed]
68. Wu CD. Grape products and oral health. J Nutr. 2009;139(9):1818S-23S. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. He L, Deng D, Zhou X, Cheng L, ten Cate JM, Li J, et al. Novel tea polyphenol-modified calcium phosphate nanoparticle and its remineralization potential. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2015;103(8):1525-31. [Crossref] [PubMed]
70. Cheng L, Li J, He L, Zhou X. Natural products and caries prevention. Caries Res. 2015;49 Suppl 1:38-45. [Crossref] [PubMed]
71. Mirkarimi M, Eskandarion S, Bargrizan M, Delazar A, Kharazifard MJ. Remineralization of artificial caries in primary teeth by grape seed extract: an in vitro study. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2013;7(4):206-10. [PubMed]
72. Jawale KD, Kamat SB, Patil JA, Nanjannawar GS, Chopade RV. Grape seed extract: an innovation in remineralization. J Conserv Dent. 2017;20(6):415-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
73. Tang CF, Fang M, Liu RR, Dou Q, Chai ZG, Xiao YH, et al. The role of grape seed extract in the remineralization of demineralized dentine: micromorphological and physical analyses. Arch Oral Biol. 2013;58(12):1769-76. [Crossref] [PubMed]
74. Benjamin S, Sharma R, Thomas SS, Nainan MT. Grape seed extract as a potential remineralizing agent: a comparative in vitro study. J Contemp Dent Pract. 2012;1;13(4):425-30. [Crossref] [PubMed]

75. George D, Bhat SS, Antony B. Comparative evaluation of the antimicrobial efficacy of aloe vera tooth gel and two popular commercial toothpastes: an in vitro study. Gen Dent. 2009;57(3):238-41. [PubMed]

76. Srikanth RK, Shasikiran ND, Subbha Reddy VV. Chocolate mouth rinse: effect on plaque accumulation and mutans streptococci counts when used by children. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2008;26(2):67-70. [Crossref] [PubMed]

77. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai PK, Ccahuana Vasquez RA, Sadeghpour A, et al. Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. Caries Res. 2013;47(5):399-405.[Crossref] [PubMed]

78. Kargul B, Özcan M, Peker S, Nakamoto T, Simmons WB, Falster AU, et al. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. Oral Health Prev Dent. 2012;10(3):275-82. [PubMed]

79. Hassanein OE, El-Brolossy TA. An investigation about the remineralization potential of bioactive glass on artificially carious enamel and dentin using Raman spectroscopy. Egypt J Solids. 2006;29:69-80.

80. Haghgoo R, Ahmadvand M, Moshaverinia S. Remineralizing effect of topical NovaMin and nano-hydroxyapatite on caries-like lesions in primary teeth. J Contemp Dent Pract. 2016;1;17(8):645-9. [Crossref] [PubMed]

81. Jagga U, Paul U, Padmanabhan V, Kashyap A, Guram G, Keswani K, et al. Comparative evaluation of remineralizing effect of NovaMin and tricalcium phosphate on artificial caries: an in vitro study. J Contemp Dent Pract. 2018;1;19(1):109-12. [Crossref] [PubMed]

82. Job TV, Narayana GT, Venkappa KK, Nathan KB, Ahsan S, Harikaran J, et al. Remineralization potential of three different dentifrices using Raman spectroscopy and confocal laser scanning microscope. J Contemp Dent Pract. 2018;1;19(4):420-25. [Crossref] [PubMed]

83. Vahid Golpayegani M, Sohrabi A, Biria M, Ansari G. Remineralization effect of topical NovaMin versus sodium fluoride (1.1%) on caries-like lesions in permanent teeth. J Dent (Tehran). 2012;9(1):68-75. [PubMed]

84. Diamanti I, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata E, Vougiouklakis G. In vitro evaluation of fluoride and calcium sodium phosphosilicate toothpastes on root dentine caries lesions. J Dent. 2011;39(9):619-28. [Crossref] [PubMed]

85. Prabhakar AR, Arali V. Comparison of the remineralizing effects of sodium fluoride and bioactive glass using bioerodible gel systems. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2009;3(4):117-21.[PubMed]

86. Gokce G, Savas S, Kucukyilmaz E, Veli I. Effects of toothpastes on white spot lesions around orthodontic brackets using quantitative light-induced fluorescence (QLF): an in vitro study. J Orofac Orthop. 2017;78(6):480-86. [Crossref] [PubMed]

87. Wang Y, Mei L, Gong L, Li J, He S, Ji Y, et al. Remineralization of early enamel caries lesions using different bioactive elements containing toothpastes: an in vitro study. Technol Health Care. 2016;14;24(5):701-11. [Crossref] [PubMed]

88. Ceyhan T, Günay V, Capoğlu A, Sayrak H, Karaca C. [Production and characterization of a glass- ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects]. Acta Orthop Traumatol Turc. 2007;41(4):307-13. [PubMed]

89. Wang Y, Li X, Chang J, Wu C, Deng Y. Effect of tricalcium silicate (Ca(3)SiO(5)) bioactive material on reducing enamel demineralization: an in vitro pH-cycling study. J Dent. 2012;40(12):1119-26. [Crossref] [PubMed]

90. Dong Z, Chang J, Deng Y, Joiner A. Tricalcium silicate induced mineralization for occlusion of dentinal tubules. Aust Dent J. 2011;56(2):175-80. [Crossref] [PubMed]

91. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. Biomed Mater. 2009;4(3):034104. [Crossref] [PubMed]

92. Daas I, Badr S, Osman E. Comparison between fluoride and nano-hydroxyapatite in remineralizing initial enamel lesion: an in vitro study. J Contemp Dent Pract. 2018;19(3):306-12. [Crossref] [PubMed]

93. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. J Dent. 2011;39(6):430-7. [Crossref] [PubMed]

94. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. Caries Res. 2011;45(5):460-8.[Crossref] [PubMed]

95. Reis PQ, da Silva EM, Calazans FS, Lopes LS, Poubel LA, Alves WV, et al. Effect of a dentifrice containing nanohydroxyapatite on the roughness, color, lightness, and brightness of dental enamel subjected to a demineralization challenge. Gen Dent. 2018;66(4):66-70.[PubMed]

96. de Pinto Sinfiteli P, Coutinho TCL, de Oliveira PRA, Vasques WF, Azevedo LM, Pereira AMB, et al. Effect of fluoride dentifrice and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate cream with and without fluoride in preventing enamel demineralization in a pH cyclic study. J Appl Oral Sci. 2017;25(6):604-11. [Crossref] [PubMed] [PMC]

97. Deglaire A, De Oliveira S, Jardin J, Briard-Bion V, Kroell F, Emily M, et al. Impact of human milk pasteurization on the kinetics of peptide release during in vitro dynamic digestion at the preterm newborn stage. Food Chem. 2019;30;281:294-303. [Crossref] [PubMed]

98. Salman NR, ElTekeya M, Bakry N, Omar SS, El Tantawi M. Comparison of remineralization by fluoride varnishes with and without casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in primary teeth. Acta Odontol Scand. 2019;77(1):9-14. [Crossref] [PubMed]

99. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides. Spec Care Dentist. 1998;18(1):8-16. [Crossref] [PubMed]

100. Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker GD, Morgan MV, et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. J Dent Res. 2008;87(4):344-8. [Crossref] [PubMed]

101. Manton DJ, Walker GD, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Reynolds EC, et al. Remineralization of enamel subsurface lesion in situ by the use of three commercially available sugar-free gums. Int J Pediatr Dent. 2008;18(4):284-90. [Crossref] [PubMed]

102. Bullappa D, Puranik MP, Uma SR. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: a review. Int J Dent Health Sci. 2015;2(1):116-25.

103. Memarpour M, Soltanimehr E, Sattarahmady N. Efficacy of calcium- and fluoride- containing materials for the remineralization of primary teeth with early enamel lesion. Microsc Res Tech. 2015;78(9):801-6. [Crossref] [PubMed]

104. Zhou C, Zhang D, Bai Y, Li S. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. J Dent. 2014;42(1):21-9. [Crossref] [PubMed]

105. Pithon MM, Baião FS, Sant'Anna LID, Tanaka OM, Cople-Maia L. Effectiveness of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate-containing products in the prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients: a systematic review. J Investig Clin Dent. 2019;10(2):e12391. [Crossref] [PubMed]

106. Rai N, Sandhu M, Sachdev V, Sharma R. Evaluation of remineralization potential of beverages modified with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on primary and permanent enamel: a laser profiler study. Int J Clin Pediatr Dent. 2018;11(1):7-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]

107. Mendes AC, Restrepo M, Bussaneli D, Zuanon AC. Use of casein amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on white-spot lesions: randomised clinical trial. Oral Health Prev Dent. 2018;16(1):27-31 [PubMed]

108. Karabekiroğlu S, Ünlü N, Küçükyilmaz E, Şener S, Botsali MS, Malkoç S, et al. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with CPP-ACP paste: a three year follow up study. Dent Mater J. 2017;36(6):791-7. [Crossref] [PubMed]

109. Indrapriyadharshini K, Madan Kumar PD, Sharma K, Iyer K. Remineralizing potential of CPP-ACP in white spot lesions - a systematic review. Indian J Dent Res. 2018;29(4):487-96. [Crossref] [PubMed]

110. Pai D, Bhat SS, Taranath A, Sargod S, Pai VM. Use of laser fluorescence and scanning electron microscope to evaluate remineralization of incipient enamel lesions remineralized by topical application of casein phospho peptide amorphous calcium phosphate (CPP-aCP) containing cream. J Clin Pediatr Dent. 2008;32(3):201-6. [Crossref] [PubMed]

111. Wierichs RJ, Stausberg S, Lausch J, Meyer-Lueckel H, Esteves-Oliveira M. Caries-preventive effect of NaF, NaF plus TCP, NaF plus CPP-ACP, and SDF varnishes on sound dentin and artificial dentin caries in vitro. Caries Res. 2018;52(3):199-211. [Crossref] [PubMed]

112. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. J Dent Res. 1997;76(9):1587-95. [Crossref] [PubMed]

113. Yazicioğlu O, Yaman BC, Güler A, Koray F. Quantitative evaluation of the enamel caries which were treated with casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate. Niger J Clin Pract. 2017;20(6):686-92. [Crossref] [PubMed]

114. Llena C, Leyda AM, Forner L. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions: a prospective study. Eur J Paediatr Dent. 2015;16(3):181-6. [PubMed]

115. Tavassoli-Hojjati S, Atai M, Haghgoo R, Rahimian-Imam S, Kameli S, Ahmaian-Babaki F, et al. Comparison of various concentrations of tricalcium phosphate nanoparticles on mechanical properties and remineralization of fissure sealants. J Dent (Tehran). 2014;11(4):379-88. [PubMed]

116. Ekambaram M, Mohd Said SNB, Yiu CKY. A review of enamel remineralisation potential of calcium- and phosphate-based remineralisation systems. Oral Health Prev Dent. 2017;15(5):415-20. [PubMed]

117. Rezvani MB, Atai M, Rouhollahi MR, Malekhoseini K, Rezai H, Hamze F, et al. Effect of nano-tricalcium phosphate and nanohydroxyapatite on the staining susceptibility of bleached enamel. Int Sch Res Notices. 2015;5;2015:935264. [Crossref] [PubMed] [PMC]

118. Brunton PA, Davies RPW, Burke JL, Smith A, Aggeli A, Brookes SJ, et al. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides - a clinical safety trial. Br Dent J. 2013;215(4):E6. [Crossref] [PubMed] [PMC]

119. Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoeckel J, Splieth CH. Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. Adv Dent Res. 2018;29(1):42-7. [Crossref] [PubMed]

120. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, Wimberger S, Hofer J, Müller B, et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide. J Dent Res. 2017;96(7):790-7. [Crossref] [PubMed]

121. Silvertown JD, Wong BPY, Sivagurunathan KS, Abrams SH, Kirkham J, Amaechi BT, et al. Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P11-4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. J Investig Clin Dent. 2017;8(4). [Crossref] [PubMed]

122. Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F. Clinical performance of self-assembling peptide P11-4 in the treatment of initial proximal carious lesions: a practice-based case series. J Investig Clin Dent. 2018;9(1). [Crossref] [PubMed]

123. Üstün N, Aktören O. Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions. Microsc Res Tech. 2019;82(7):1065-72. [Crossref] [PubMed]

124. Sullivan RJ, Charig A, Blake-Haskins J, Zhang YP, Miller SM, Strannick M, et al. In vivo detection of calcium from dicalcium phosphate dihydrate dentifrices in demineralized human enamel and plaque. Adv Dent Res. 1997;11(4):380-7. [Crossref] [PubMed]

125. Wefel JS, Harless JD. The use of saturated DCPD in remineralization of artificial caries lesions in vitro. J Dent Res. 1987;66(11):1640-3. [Crossref] [PubMed]

126. Zhang YP, Din CS, Miller S, Nathoo SA, Gaffar A. Intra-oral remineralization of enamel with a MFP/DCPD and MFP/silica dentifrice using surface microhardness. J Clin Dent. 1995;6(2):148-53. [PubMed]

127. Sullivan RJ, Masters J, Cantore R, Roberson A, Petrou I, Stranick M, et al. Development of an enhanced anticaries efficacy dual component dentifrice containing sodium fluoride and dicalcium phosphate dihydrate. Am J Dent. 2001;14 Spec No:3A-11A. [PubMed]

128. Kitasako Y, Tanaka M, Sadr A, Hamba H, Ikeda M, Tagami J, et al. Effects of a chewing gum containing phosphoryloligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ. J Dent. 2011;39(11):771-9. [Crossref] [PubMed]

129. Tanaka T, Kobayashi T, Takii H, Kamasaka H, Ohta N, Matsuo T, et al. Optimization of calcium concentration of saliva with phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) for enamel remineralization in vitro. Arch Oral Biol. 2013;58(2):174-80. [Crossref] [PubMed]

130. To-o K, Kamasaka H, Nishimura T, Kuriki T, Saeki S, Nakabou Y, et al. Absorbability of calcium from calcium-boundphosphoryl oligosaccharides in comparison with that from various calcium compounds in the rat ligated jejunum loop. Biosci Biotechnol Biochem. 2003;67(8):1713-8. [Crossref] [PubMed]

131. Cury JA, Simões GS, Del Bel Cury AA, Gonçalves NC, Tabchoury CPM. Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on in situ enamel remineralization. Caries Res. 2005;39(3):255-7. [Crossref] [PubMed]

132. Rege A, Heu R, Stranick M, Sullivan RJ. In vitro study of the effect of a dentifrice containing 8% arginine, calcium carbonate and sodium monofluorophosphate on acid-softened enamel. J Clin Dent. 2014;25(1 Spec No A):A3-6. [PubMed]

133. Sullivan RJ, Rege A, Corby P, Klaczany G, Allen K, Hershkowitz D, et al. Evaluation of a dentifrice containing 8% arginine, calcium carbonate, and sodium monofluorophosphate to repair acid-softened enamel using an intra-oral remineralization model. J Clin Dent. 2014;25(1 Spec No A):A14-9. [PubMed]

134. Finn SB, Frew RA, Leibowitz R, Morse W, Man-son-Hing L, Brunelle J, et al. The effect of sodium trimetaphosphate (TMP) as a chewing gum additive on caries increments in children. J Am Dent Assoc. 1978;96(4):651-5. [Crossref] [PubMed]

135. O'Mullane DM, Kavanagh D, Ellwood RP, Chesters RK, Schafer F, Huntington E, et al. A three-year clinical trial of a combination of trimetaphosphate and sodium fluoride in silica toothpaste. J Dent Res. 1997;76(11):1776-81. [Crossref] [PubMed]

136. Danelon M, Takeshita EM, Sassaki KT, Delbem ACB. In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization. Am J Dent. 2013;26(1):15-20.[PubMed]

137. Gonçalves RS, Scaffa PMC, Giacomini MC, Rabelo Buzalaf MA, Honório HM, Wang L, et al. Use of sodium trimetaphosphate in the inhibition of dentin matrix metalloproteinases and as a remineralizing agent. J Dent. 2018;68:34-40. [Crossref] [PubMed]

138. Gonçalves RS, Scaffa PMC, Giacomini MC, de Mattos Pimenta Vidal C, Honório HM, Wang L. Sodium trimetaphosphate as a novel strategy for matrix metalloproteinase inhibition and dentin remineralization. Caries Res. 2018;52(3):189-98. [Crossref] [PubMed]

139. Takeshita EM, Danelon M, Castro LP, Cunha RF, Delbem ACB. Remineralizing potential of a low fluoride toothpaste with sodium trimetaphosphate: an in situ study. Caries Res. 2016;50(6):571-8. [Crossref] [PubMed]

140. Manarelli MM, Delbem ACB, Binhardi TDR, Pessan JP. In situ remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate. Clin Oral Investig. 2015;19(8):2141-6. [Crossref] [PubMed]

141. Manarelli MM, Delbem ACB, Lima TMT, Castilho FCN, Pessan JP. In vitro remineralizing effect of fluoride varnishes containing sodium trimetaphosphate. Caries Res. 2014;48(4):299-305. [Crossref] [PubMed]

142. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. Monogr Oral Sci. 2011;22:97-114. [Crossref] [PubMed]

143. Grenby TH. Trials of 3 organic phosphorus-containing compounds as protective agents against dental caries in rats. J Dent Res. 1973;52(3):454-61. [Crossref] [PubMed]

144. Grenby TH, Bull JM. Use of high-performance liquid chromatography techniques to study the protection of hydroxylapatite by fluoride and glycerophosphate against demineralization in vitro. Caries Res. 1980;14(4):221-32. [Crossref] [PubMed]

145. Pianotti RS, Ambrozaitis JD, McNamara TF. Cariostatic activity of calcium glycerophosphate in hamsters: topical vs dietary administration. J Dent Res. 1976;55(6):1092-6. [Crossref] [PubMed]

146. Mainwaring PJ, Naylor MN. A four-year clinical study to determine the caries-inhibiting effect of calcium glycerophosphate and sodium fluoride in calcium carbonate base dentifrices containing sodium monofluorophosphate. Caries Res. 1983;17(3):267-76. [Crossref] [PubMed]

147. Carvalho TS, Peters BG, Rios D, Magalhães AC, Sampaio FC, Buzalaf MAR, et al. Fluoride varnishes with calcium glycerophosphate: fluoride release and effect on in vitro enamel demineralization. Braz Oral Res. 2015;29:S1806-83242015000100287. [Crossref] [PubMed]

148. Rezende KM, Zuim JP, Carvalho TS, Côrrea MS, Bönecker M. Can babies oral wipes with fluoride and/or calcium glycerophosphate prevent cariogenic demineralization? An in-vitro study. Minerva Stomatol. 2017;66(5):226-31. [PubMed]

149. Sezer B, Tuğcu N, Durmus B, Bekiroglu N, Kargula B. Efficacy of mineral containing gel for remineralization in MIH-affected incisors: a 3-months clinical study. 64th ORCA Congress. Caries Res. 2017;(51):362.

View publication stats